

بررسی میزان اثربخشی پماد حاصل از مخلوط کره حیوانی (Ghee) و پودر غلاف میوه گیاه جغجغه (*Prosopis farcta*) بر اپی تلیزاسیون زخم پوستی در رت

مریم نخعی مقدم^۱، ناصر مهدوی شهری^۲، جینا خیاطزاده^۳، زهرا شاهی^۳

۱- استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد.

۲- استاد گروه زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد. N.Mahdavi.Sh@yahoo.com

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی تکوینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد.

تاریخ پذیرش: ۸۸/۹/۶

تاریخ دریافت: ۸۸/۶/۱

چکیده

امروزه تسریع زخم به عنوان یک اصل در علم درمان مورد توجه قرار گرفته است. افزایش کیفیت درمان زخم همیشه مورد تایید دانشمندان بوده و در این راستا استفاده از داروهای گیاهی برای تولید داروهای جدید که موثرتر، قوی تر و سازگارتر با بدن موجودات زنده باشد در دستور کار پژوهش گران علوم دارویی و طب سنتی قرار گرفته است. هدف از این پژوهش بررسی اثر مخلوط کره حیوانی و پودر گیاه جغجغه بر ترمیم زخم های موضعی می باشد. در این پژوهش ۸ سر رت نر نژاد اسپراگو، در محدوده وزنی ۳۰۰ تا ۴۰۰ گرم انتخاب و ۸ سوراخ دایره ای شکل به قطر ۴ میلی متر در دو طرف ستون مهره ها ایجاد و رت ها به طور تصادفی در سه گروه کنترل، تیمار با کره، تیمار با پماد دسته بندی شدند. رت های گروه کره روزانه دوبار با کره و گروه پماد روزانه دوبار با پماد و گروه کنترل با نرمال سالین تا بسته شدن زخم تیمار گردیدند. نتایج آماری بررسی های میکروسکوپی نشان داد که سوراخ های تیمار شده با کره و پماد به طور معنی داری روند ترمیم سریع تری نسبت به کنترل داشته و پماد روند ترمیم سریع تری نسبت به کره دارد. بررسی های میکروسکوپی هم چنین افزایش معنی داری در ضخامت اپی تلیوم و نیز تعداد عروق خونی در نمونه های تیمار شده نسبت به کنترل را نشان داد.

کلید واژه: ترمیم پوست، پماد، کره حیوانی، گیاه جغجغه.

مقدمه

آسیب دیده می شود. سلول هایی که عمل بازسازی را انجام می دهند از سلول های سالم که در مجاورت سلول های آسیب دیده قرار گرفته اند، منشا می گیرند، در حالی که ترمیم زخم شامل مهاجرت فیبروبلاست ها به محل زخم، تشکیل بافت های گرانوله و تمرکز کلاژن در محل آسیب دیده می باشد (۱۱). پیشرفت تکاملی با کاهش آشکار قدرت بازسازی همراه بوده، هر چند که بازسازی کامل عضو در برخی از مهره داران اولیه مثل *Urodeles*

زخم، نسج گسیخته شده ای است که به سبب عوامل مختلف پیوستگی خود را از دست داده باشد. انسان از بدو خلقت همیشه در معرض حوادثی که منجر به تشکیل زخم می شود، قرار گرفته است. پاسخ نرمال یک اندام به جراحت هم به صورت بازسازی (regeneration) و هم به صورت ترمیم (repair) است (۲۴). بازسازی، رشد مجدد سلول هایی است که از نظر ساختاری و کار، شبیه سلول های آسیب دیده بوده و جایگزین سلول های

روغن تصفیه شده از حرارت دادن کره حیوانی) بر روند اپی تلیزاسیون زخم پوستی بررسی و ارزیابی شود. Ghee یکی از بیومتریال‌های موثر بر ترمیم زخم می‌باشد (۲۰). در واقع هدف اصلی این تحقیق مطالعه اثر مواد طبیعی به عنوان بیواستیمولانتور بر فرایند ترمیم و یا القا اپی تلیزاسیون می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در اجرای این پژوهش از ۸ سر رت نر نژاد اسپراگو ۳ تا ۶ ماهه با وزن ۳۰۰ تا ۴۰۰ گرم استفاده گردید. رت‌ها از مرکز سرم‌سازی رازی مشهد تهیه و در اتاق موش‌های دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد نگهداری و در تمام مدت آزمایش و چند روز قبل از انجام کار در شرایط یکسان از نظر درجه حرارت، طول مدت روشنایی و تاریکی قرار گرفتند. تغذیه آن‌ها توسط غذای ساخته شده صنعتی انجام می‌گرفت. در ابتدای آزمایش موهای اضافی ناحیه پشت موش‌ها با قیچی کوتاه و سپس با استفاده از کرم موبر موها حذف گردیدند. برای ایجاد زخم در پوست حیوان از دستگاه پانچ با قطر ۴ میلی‌متری استفاده شد. به این ترتیب که در هر سمت بدن حیوان ۴ سوراخ در دو طرف ستون مهره‌ها ایجاد شد. با توجه به ۸ موش مورد استفاده، ۶۴ موضع مناسب جهت ترمیم آماده گردید. رت‌ها به طور کاملاً تصادفی به سه گروه تقسیم گردیدند. گروه اول (شامل ۱۶ سوراخ) جهت تست کره حیوانی و گروه دوم (شامل ۲۴ سوراخ) جهت تست کره حیوانی و گروه سوم (شامل ۲۴ سوراخ) جهت تست پماد در نظر گرفته شد. گروه دوم، روزانه دو بار با کره و گروه سوم، روزانه دو بار با مخلوط کره حیوانی و پودر غلاف میوه گیاه جفجغه مورد معالجه قرار گرفتند و برای نمونه‌های کنترل از نرمال سالین استفاده شد. دو روز بعد از شروع آزمایش، نمونه‌برداری مجدد انجام و سپس در روزهای چهارم، هشتم، دهم و پانزدهم از معالجه، نمونه‌گیری‌های بعدی انجام شد. این بار برای نمونه‌برداری از پانچ ۸ میلی‌متری استفاده گردید. نمونه‌های برداشت شده پس از شستشو در سرم فیزیولوژی در داخل محلول تثبیت کننده فرمالین قرار

امکان‌پذیر است، اما در انسان و سایر پستانداران این امر به برخی از بافت‌ها همانند اپی تلیا و اندوتلیا، استخوان و اعصاب محیطی محدود و بازسازی جزئی نیز در برخی اندام‌ها مانند کبد انجام می‌شود، بنابراین امروزه زخم و ترمیم جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده است (۲۴). وقتی پوست جراحات می‌بیند اپی درم از طریق بازسازی و درم از طریق ترمیم پاسخ می‌دهد. ترمیم درم را می‌توان به سه فاز هم پوشانی التهابی، تکثیر سلولی و بازآرایی مجدد تقسیم نمود (۲۴). استفاده از گیاهان دارویی از قدیم الایام در ایران و سایر کشورهای جهان مرسوم بوده است ولی با پیشرفت سریع علوم و اهمیت یافتن مسایل اقتصادی در قرن‌های گذشته از مصرف گیاهان دارویی کاسته شده و داروهای سنتزی در بسیاری موارد جایگزین آن گردیده‌اند. امروزه با مشخص شدن اثرات نامطلوب و ناگوار و با عوارض ناخواسته حاصل از استفاده داروهای شیمیایی مجدداً مصرف گیاهان دارویی مورد توجه قرار گرفته و کارخانجات و مراکز متعددی در این زمینه شروع به فعالیت نموده‌اند (۱). روش‌های گوناگونی در درمان زخم از قدیمی‌ترین آن که استفاده از صمغ درختان و عسل توسط مصریان باستان و یا عصاره برگ چای توسط چینی‌ها تا استفاده امروزی از محلول‌های ضد عفونی همگی در جهت ایجاد زمینه‌ای مساعد برای سرعت بخشیدن به روند التیام بافت صدمه دیده می‌باشد (۲). گیاه جفجغه (*Prosopis farcta*) یکی از گیاهانی است که در ایران جهت التیام زخم در میان عوام به خصوص در منطقه سیستان و بلوچستان کاربرد دارد. جنس *Prosopis*، درختان و درختچه‌هایی از خانواده *Leguminosae* و زیر خانواده *Mimosoideae* می‌باشد که بومی نواحی خشک و نیمه خشک آمریکا، آفریقا و آسیاست. گونه *P. farcta* تنها گونه درختچه‌ای این جنس بوده و بومی برخی نواحی گرمسیری است که به عنوان یک علف هرز خودرو شناخته می‌شود (۲۳). در این تحقیق سعی شده است تاثیر پماد حاصل از مخلوط پودر غلاف میوه گیاه مذکور و کره حیوانی (Ghee)

معنی داری کمتر بوده ولی بین نمونه تیمار شده با کره و نمونه کنترل در روز چهارم تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در روز هشتم مساحت سطح زخم در هر دو نمونه تحت تیمار (کره و پماد) به طور معنی داری کمتر از نمونه کنترل محاسبه شد (نمودار ۱).

نتایج میکروسکوپی بدین صورت بود که در نمونه تیمار شده با کره تفاوت معنی داری در ضخامت اپی تلیوم بین نمونه تیمار و کنترل مشاهده و به طور کلی روند اپی تلیزاسیون در نمونه تیمار شده با کره سریع تر می باشد یعنی قطر اپی تلیوم در ۸ روز اول افزایش و در روز هشتم حداکثر میزان خود ($5/93 \pm 0/9$) می رسد و از روز هشتم به بعد شروع به کاهش نموده و در روز پانزدهم ضخامت آن به ضخامت اپی تلیوم نرمال (پوست سالم) نزدیک می گردد (شکل ۱).

اما در نمونه کنترل افزایش تدریجی ضخامت اپی تلیوم، مشاهده و در روزهای دهم و پانزدهم به حداکثر میزان خود ($4/6 \pm 0/2$) رسید. لازم به ذکر است، روندی که در هر سه نمونه (کنترل، کره، پماد) در روزهای مختلف نمونه گیری در ارتباط با اپی تلیزاسیون بستر زخم مشاهده شده، آن است که در ابتدا تعداد لایه ها و در نتیجه تراکم

و پس از انجام مراحل پاساژ بافتی و مقطع گیری مراحل رنگ آمیزی با رنگ مضاعف هماتوکسیلین-اریتروزین صورت گرفت.

معیارهای در نظر گرفته شده برای ترمیم زخم

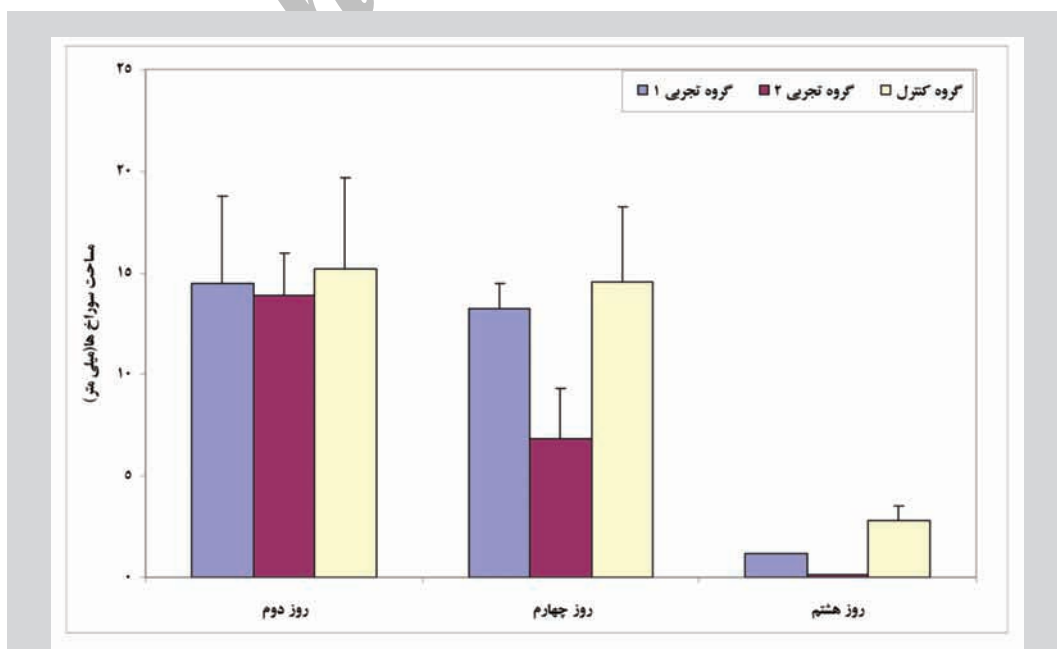
ملاک میکروسکوپی ما به منظور تشخیص روند التیام و بازسازی در این سری از آزمایش ها، اندازه گیری قطر زخم های تیمار و کنترل بوده و ملاک های میکروسکوپی شامل تسریع در اپی تلیزاسیون و افزایش رگ زایی می باشد.

تحلیل آماری

پس از مشاهدات میکروسکوپی و تهیه جداول داده ها، جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار Excell و آزمون t استفاده و سطح معنی داری در حد ($p < 0/05$) تعیین شد.

نتایج

بررسی نتایج میکروسکوپی در روز دوم، تفاوت معنی داری را بین دو گروه تحت تیمار و کنترل نشان نمی دهد. اما در روز چهارم تفاوت معنی داری بین نمونه تیمار شده با پماد نسبت به کنترل و نمونه تیمار شده با کره دیده می شود. مساحت سطح نمونه پماد به طور

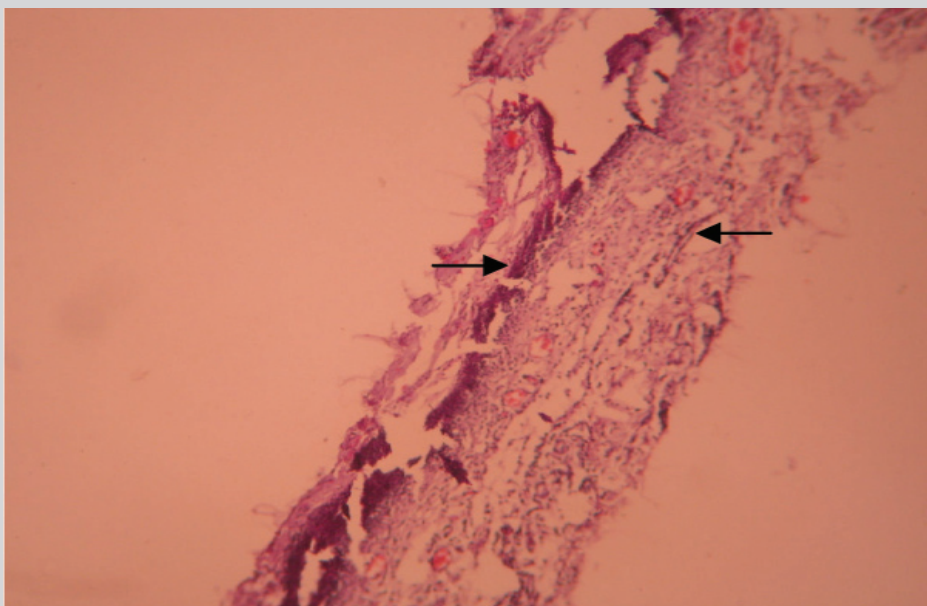


نمودار ۱- مقایسه میانگین مساحت سوراخ ها در نمونه های تیمار شده و شاهد

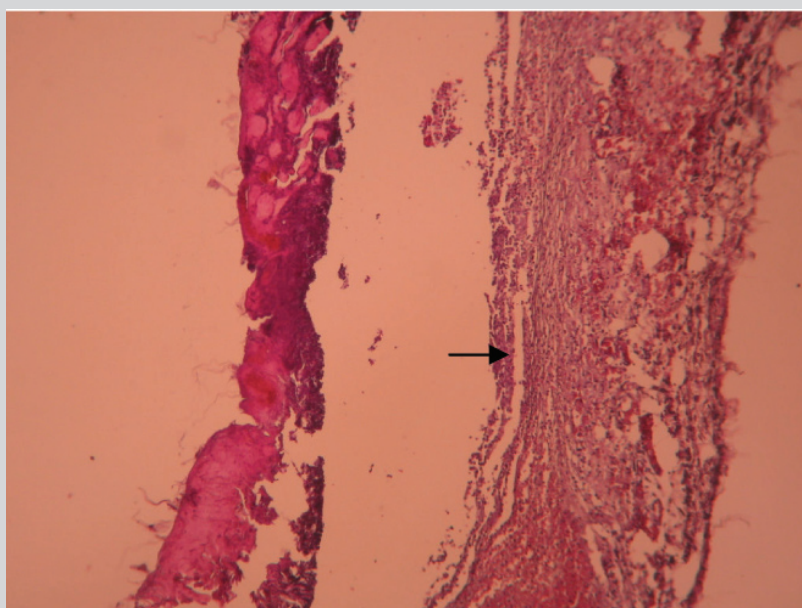
افزایش مسافت طی شده توسط سلول‌های مهاجر اپی درمی امکان پذیر است (شکل ۳ و ۲).

نمونه تیمار شده با پماد در روز دوم و چهارم همانند نمونه کنترل اپی تلیوم سازی فقط در لبه‌های زخم صورت گرفته و مسافت اپی تلیزاسیون همانند گروه کنترل بود.

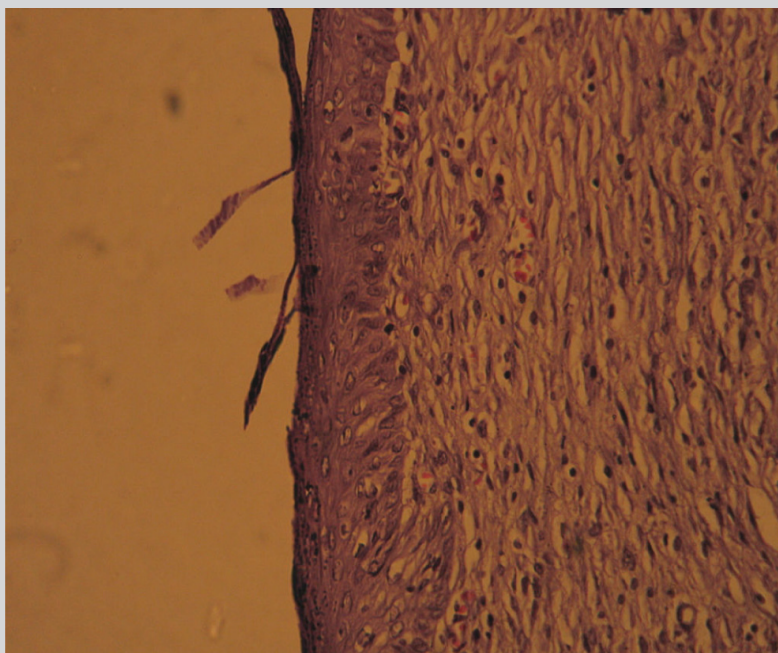
منطقه‌ای در ناحیه آسیب دیده افزایش و سلول‌های لایه قاعده‌ای اپی درم از نظم و آرایش طبیعی و اولیه خود برخوردار نبوده و با گذشت زمان تعداد لایه‌ها کمتر و سلول‌ها آرایش و نظم بیشتری را پیدا می‌نمایند. افزایش تراکم منطقه‌ای اپی درم، در دو بعد افزایش لایه‌ها و



شکل ۱- مقطع عرضی پوست موش (نمونه تیمار شده با کره) در روز دوم پس از پانچ. تعداد رگ‌های ایجاد شده نسبت به نمونه کنترل بیشتر و نسبت به نمونه تیمار شده با پماد کمتر می‌باشد. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اریتروزین، درشت نمایی ۱۰۰). فلش سمت راست مقطع رگ خونی و فلش سمت چپ موضع زخم را نشان می‌دهد.



شکل ۲- مقطع عرضی پوست موش (نمونه کنترل) در روز دوم پس از پانچ. اپی تلیوم هنوز تشکیل نشده است و تعداد رگ‌ها در آن بسیار کم می‌باشد. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اریتروزین، درشت نمایی ۱۰۰). فلش موضع زخم را نشان می‌دهد.



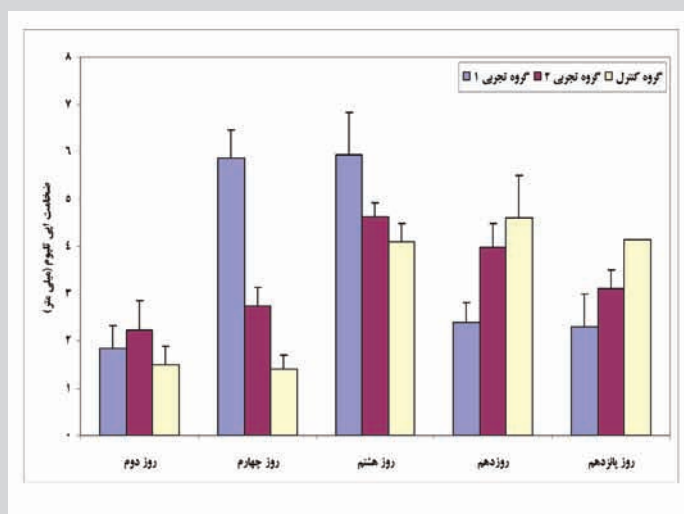
شکل ۳- مقطع عرضی پوست موش (نمونه کنترل) در روز پانزدهم. ضخامت اپی تلیوم بیشتر از نمونه تیمار با پماد بوده و هنوز از ضخامت پوست طبیعی فاصله زیادی دارد. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- اریتروزین، درشت نمایی ۴۰۰).

پوست طبیعی می شود (نمودار ۲، شکل های ۴ و ۵). علاوه بر این نتایج میکروسکوپی و بررسی های آماری نشان داده که در نمونه تیمار شده با پماد نسبت به نمونه تیمار شده با کره و نیز نمونه کنترل افزایش معنی داری در میزان رنگ سازی در روز دوم بعد از پانچ مشاهده می شود.

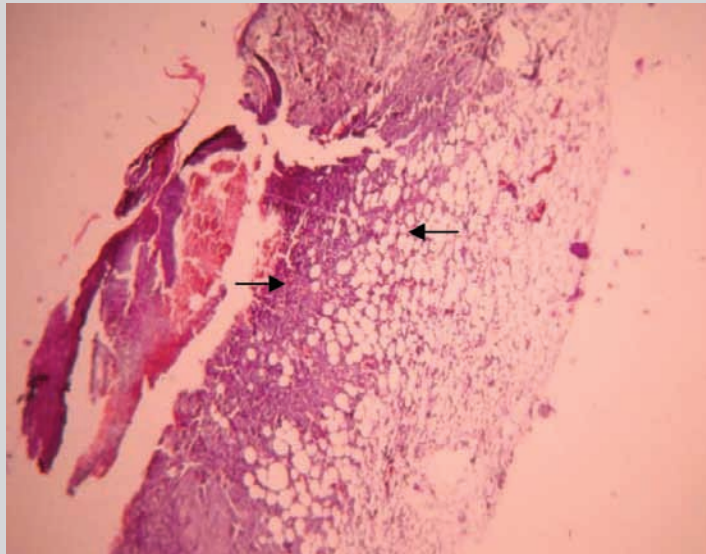
بحث و نتیجه گیری

در نمونه تیمار شده با کره، بررسی های آسیب شناسی

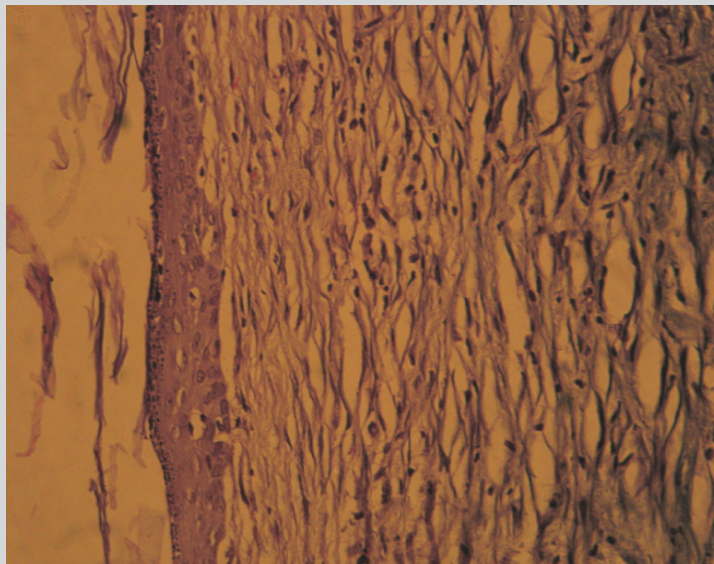
ضخامت اپی درم مخصوصاً در روز دوم، از کنترل و کره بیشتر و از روز چهارم به بعد اپی تلیوم در کل سطح زخم ساخته و به تدریج ضخامت آن افزایش و در روز هشتم به حداکثر میزان خود ($4/62 \pm 0/3$) می رسد، پس از آن به تدریج ضخامت اپی تلیوم کاهش و در روز پانزدهم ضخامت زخم در نمونه تیمار شده با پماد همانند نمونه تیمار شده با کره، نسبت به کنترل نزدیک تر به ضخامت



نمودار ۲- مقایسه میانگین ضخامت اپی تلیوم در نمونه های تیمار شده و کنترل



شکل ۴- مقطع عرضی پوست موش (نمونه تیمار شده با پماد) در روز دوم پس از پانچ. بیشترین تعداد رگ های خونی تشکیل شده را در این نمونه مشاهده می کنیم. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- اریتروزین، درشت نمایی ۱۰۰). فلش سمت راست مقطع رگ خونی و فلش سمت چپ موضع زخم را نشان می دهد.



شکل ۵- مقطع عرضی پوست موش (نمونه تیمار شده با پماد) در روز پانزدهم. ضخامت اپی تلیوم کاهش یافته و نزدیک به ضخامت پوست طبیعی می باشد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- اریتروزین، درشت نمایی ۴۰۰).

توسط ترکیبات Ghee توجه نمود. Ghee منبع سرشاری از ویتامین A است (۴). بر طبق گزارش Kochher در ۱۹۹۸ رتینوئیدها مدت ها است که به عنوان عامل موثر در ریخت زایی پوست شناخته شده و کمبود ویتامین A در موش ها باعث متاپلازی جلدی در پوشش اپی تلیالی احشا می گردد (۱۵). Haselbeck عنوان نمود که ویتامین

نشان دهنده افزایش ضخامت اپی تلیوم نسبت به نمونه کنترل بوده و این امر احتمالاً نشان دهنده تاثیر مثبت کره بر روی روند ترمیم می باشد. به نظر می رسد ازدیاد ضخامت اپی تلیوم که به دلیل ازدیاد تکثیر سلول های فوق، توجه بافت شناسی ازدیاد سرعت ترمیم و بسته شدن سوراخ در نمونه تیمار با کره باشد. این نتیجه را می توان

در مسافت اپی تلیوم سازی را مشاهده کردند (۲،۳). هم چنین در بررسی های میکروسکوپی مشاهده شد که میزان رگ زایی در نمونه های تیمار شده با پماد نسبت به دو گروه دیگر افزایش معنی داری را نشان می دهد. رگ زایی عامل مهمی در ترمیم زخم است و طی آن محل زخم از عروق خونی اشباع می شود و این پدیده برای تغذیه زخم ضروری بوده و در صورت عدم ایجاد آن التیام صورت نمی گیرد. عاملی که سبب تحریک رگ زایی می شود، می تواند موجب پیشرفت به هنجار روند التیام گردد. بخش مهمی از ترمیم زخم مدیون نو رگ زایی است و بدون آن تهاجم ماکروفاژها و فیبروبلاست ها به درون زخم به واسطه عدم وجود اکسیژن و مواد غذایی مفید نمی باشد (۲). این یافته ها را این گونه می توان توجیه کرد که علاوه بر تاثیرات مثبت ثابت شده کره حیوانی، گیاه جفجغه نیز دارای ترکیباتی است که باعث بهبود روند ترمیم می شود. گیاهان جنس *Prosopis* کاربردهای فراوانی دارند، از جمله کاربردهای پزشکی آن این است که در ناهنجاری های سیستم گردش خون، ناهنجاری های سیستم اندوکرین، ناهنجاری های سیستم ادراری-تناسلی، ناهنجاری های بافت سلولی زیرپوستی پوستی به کار می رود (۲۳). ترکیبات شیمیایی *Prosopis* شامل 5-hydroxytryptamin, quercetin, l-arabinose, apigenin, isorhamnetin-3-diglucoside, tannin, tryptamin می باشد (۲۲). هم چنین مشخص شده که lectin و toxin استخراج شده از *P. farcta* التیام آور و کشنده انگل *leishmania* است (۱۲). نتایج مشخص نموده که عصاره خام آب دار همه بخش های هوایی *P. farcta* درجات مختلفی از فعالیت ضد میکروبی را نشان می دهند (۱۲). هم چنین تانن ها دارای اثرات آنتی ویروسی، آنتی باکتریایی و آنتی پارازیتی می باشند (۲۲). ریاحی و همکاران (۱۳۸۷) گزارش نمودن که خاصیت ضد میکروبی عصاره عسل به تنهایی روی ترمیم زخم موثر می باشد زیرا این ماده از یک طرف مانع رشد باکتری ها، تولید محصولات متابولسمی، آسیب به بافت شده و از

A در تکوین پوست و دیگر بافت های اپی تلیالی نقش سیگنالی داشته و لایه بازال اپی درم یک محل اولیه برای سنتز رتینوئیک اسید مورد نیاز در آبخارهای سیگنالی است (۱۳). نتیجه این پژوهش از نظر افزایش ضخامت اپی تلیال با گزارشات Eichner در سال ۱۹۹۶ مطابقت دارد. وی بیان کرد که مصرف رتینوئیک اسیدها به شکل موضعی و به مدت دو هفته سبب افزایش تکثیر سلول ها در لایه اپی درمی و ضخیم شدن آن در موش های نژاد Rhino شده است (۹). تفاوت سرعت بسته شدن زخم های تیمار شده با کره نسبت به کنترل، از نظر بافت شناسی به دلیل تفاوت آشکار در میزان تکثیر سلولی و میزان اپی تلیزاسیون می باشد. کره دارای اسیدهای چرب اشباع و غیر اشباع نیز است (۱۹). اسیدهای چرب غیر اشباع نقش مهمی در انتقال و تنظیم سیگنال های بین سلولی و تکثیر سلول های اپی تلیال ایفا نموده (۶، ۱۸) و پیش ساز اصلی برای واسطه های التهابی موثر در ترمیم زخم هستند (۷، ۲۵). کاردوسه و همکارانش نشان دادند که استفاده موضعی اسیدهای چرب غیر اشباع موجب بسته شدن سریع تر زخم نسبت به گروه کنترل می شود. وی به پتانسیل بالقوه درمانی اسیدهای چرب در ترمیم زخم های پوستی اشاره نمود (۸). در یک بررسی، کاهش زمان بسته شدن زخم، افزایش تولید هیدروکسی پرولین و در واقع افزایش مقاومت کششی زخم و تسریع اپی تلیزاسیون با استفاده از روغن تصفیه شده حاصل از حرارت دادن کره گاو نسبت به گروه شاهد، گزارش گردید (۱۷). بنابراین می توان چنین نتیجه گیری کرد که کره باعث بهبود روند ترمیم می شود. در مورد نمونه تیمار شده با پماد، بررسی های میکروسکوپی تاثیر مثبت پماد را نشان داده و در بررسی های میکروسکوپی مشاهده شد که در نمونه تیمار ضخامت اپی تلیوم و میزان اپی تلیوم سازی در لبه های زخم نسبت به نمونه کنترل و کره افزایش یافته است. این یافته ها با مشاهدات ریاحی و همکاران (۱۳۸۷) و نیز کبیر سلیمانی و همکاران (۱۳۷۸) مطابقت داشت. آن ها نیز تاثیرات مثبت عسل و فاندرومول روی اپی تلیوم سازی با افزایش ضخامت بدون افزایش

و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که گیاهان با ویژگی‌های ضد التهابی اغلب دارای سطوح بالایی از فلاونوئیدها (از جمله apigenin) هستند (۵). Holger و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که botulinum toxin التیام را در زخم‌های پیشانی افزایش داده و استفاده آن را در بیماران برای بهبود پیدایش اسکار احتمالی پیشنهاد نمودند (۱۴). Tayfun و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کردند که botulinum toxin A از افزایش محتوای کلاژن در طی ترمیم زخم در مجرای پیشاب جلوگیری می‌کند (۲۱). به هر حال مکانیسم دقیق و عامل اصلی تاثیر پماد مذکور بر اپی تلیالی شدن زخم‌ها کاملاً مشخص نشده و لیکن آن چه مسلم است این که پماد با افزایش گردش خون منطقه و اثرات ضد التهابی می‌تواند به طور غیر مستقیم در پدیده اپی تلیالی شدن بستر زخم موثر باشد.

طرف دیگر موجب تسریع در ترمیم زخم، رگ‌زایی، گرانولاسیون و اپی تلیزاسیون می‌گردد (۲). در طی بررسی‌های *in vitro* مشخص شد که quercetin دارای فعالیت ضد التهابی قابل توجه‌ای است که این عمل را از طریق مهار تولید و ترشح هیستامین و دیگر میانجی‌های التهابی - آلرژیک انجام می‌دهد، به علاوه این ماده دارای فعالیت آنتی اکسیدانت قوی می‌باشد (۸،۲۳). جراحی و همکاران (۱۹۸۷) گزارش نمودند که داروهای دارای اثرات ضد التهابی، ضد باکتریایی و فعالیت آنتی اکسیدانتی، کاندیدای مناسبی برای ترمیم زخم محسوب می‌شوند. یکی از مکانیسم‌های اثر گیاهان می‌تواند مسیر آنتی اکسیدانت‌ها در ترمیم زخم باشد (۱۶). H.fenton و همکاران (۱۹۶۳) بیان کردند که هنگامی که محتوای ۵ هیدروکسی تریپتامین پوست به وسیله تیمار با reserpine کاهش می‌یابد، التیام نیز به تاخیر می‌افتد (۱۰). Anthany

منابع

- oil on trouble waters or another fishy tals? Nutr Res, 21,309-341.
7. Calder, P.C., Yaqoob, P., Thies, F., Wallace, F.A., Miles, E.A. (2002). Fatty acids and lymphocyte functions. Br J Nutr, 87,31-48.
8. Cardose, C.R., Souza, M.A., Ferro, E.A., Favoreto, S.J.r., Pena, J.D. (2004). Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acid on the healing of cutaneous wound. Repair Regen, 12, 235-243.
9. Eichner, R., Gendimeinico, G.J., Kahn, M., Mallon, J.P., Capetola, R.J., Mezick, J.A. (1996). Effects of long-term retinoic acid treatment on epidermal differentiation in vivo: Specific modifications in the programme of terminal differentiation. British Journal of Dermatology, 135(5), 687-695.
10. Fenton, H., West, G.B. (1963). British Journal of Pharmacology, 20(3), 507-515.

- ۱- رضایی، حسین، مهدوی شهری، ناصر، درخشنده، حسن. ۱۳۸۴. ارزیابی میزان اثربخشی عصاره ریزوم زرچوبه بر روند التیام زخم‌های با منشا سوختگی با اسید. مجله علوم پزشکی. سال اول. شماره چهارم.
- ۲- ریاحی، سیمین. ۱۳۸۷. بررسی اثر میزان اثربخشی مصرف موضعی عسل در ترمیم زخم پوست با ضخامت کامل درموش صحرائی نر. مجله پزشکی کوثر. ۳(۱۳): ۱۷۸-۱۶۹.
- ۳- کبیر سلیمانی، مریم. ۱۳۷۸. بررسی تاثیر پماد گیاهی فاندرمول بر روند اپی تلیالی شدن بستر زخم سوختگی درجه سه در موش بزرگ آزمایشگاهی. نشریه پزشکی یاخته. پیش شماره ۳۷: ۳۳-۱.
- ۴- مهدوی شهری، ناصر. ۱۳۷۵. نظری بر چند داروی التیام بخش سنتی با منشا حیوانی و ارزیابی میزان اثر بخشی آن‌ها به کمک روش‌های آزمایشگاهی. مجموعه مقالات کنگره بین‌المللی تاریخ پزشکی در اسلام و ایران. جلد ۲. انتشارات موسسه توسعه دانش و پژوهش ایران.
5. Anthany, D.C. (2002). Herbal medicine for the skin. Personal Care Magazine, 3,19-21.
6. Calder, P.C. (2001). N-3 Polyunsaturated fatty acid inflammation and immunity: Pouring

11. Gross, J. (1996). Getting to mammalian wound repair and amphibian limb regeneration a mechanistic link in the early event wound repair, regen.
12. Gullalp, B., Karcioglu, O. (2008). The first report of prosopis farcta ingestion in children. *Clinical Practice*, 62(5), 829-830.
13. Haselbeck, R.J., Ang, H.I., Duester, G. (1997). Class IV alcohol/retinol dehydrogenase localization in epidermal basal layer: Potential site of retinoic acid synthesis during skin development. *Dev Dyn*, 208(4), 477-453.
14. Holger, G. (2006). Botulinum toxin to improve facial wound healing. *Mayo Clinic Proceedings*, 18(8), 1023-1028.
15. Kochhar, D.M., Jiang, H., Penner, J.D., Johnson, A.T., Chandraratna, R.A.S. (1998). The use of retinoid receptor antagonist in a new model to study vitamin A-dependent developmental events. *Int. J Dev. Bio*, 42, 601-608.
16. Mahasneh, A.M., Abbas, J.A., El-Oqlah, A.A. (1996). *Phytotherapy Research*, 10, 251-253.
17. Prasad, V., Dorle, A.K. (2006). Evaluation of ghee based formulation for wound healing activity. *J Ethnopharmacology*, 107, 38-47.
18. Ruthig, D.J., Meckling-Gill, A.K. (1999). Both (n-3) and (n-6) fatty acids stimulate wound healing in the rat intestinal epithelial cell line. IEC-6. *J Nutr*, 129, 1791-1798.
19. Scardino, M.E., Swaim, S.F., Strain, E.A. (1999). The effect of omega-3 fatty acid diet enrichment on wound healing. *Vet Dermatol*, 10, 283-290.
20. Sharma, R.S. (1981). Ghee: a resume of recent research. *Journal of Food Science and Technology*, 18, 70-75.
21. Tayfun, S. (2009). Botulinum toxin-A to improve urethral wound healing. *ScienceDirect*, 73(2), 405-409.
22. Web site, AbsoluteAstronomy.com
23. Web site, electronic plant information center.
24. Williams, P.L. (1989). *Grays anatomy . Introduction*. Churchill livingstone.
25. Yaqoob P. (1998) Monounsaturated fat and immune function. *Braz J Med Bio Res*. 31:453-465.

